

ارتباط پلی مورفیسم ژن LAPTМ4B با ریسک ابتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد کودکان

غلامرضا بهاری^{۱*} (Ph.D)، محمد هاشمی^۲ (Ph.D)، محسن طاهری^۳ (Ph.D)، مجید نادری^۳ (M.D)

۱- مرکز تحقیقات سلامت کودکان و نوجوانان، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۲- گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۳- مرکز تحقیقات ژنتیک در بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۴- گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۳/۴

r_b_1333@yahoo.com

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۵۴-۳۳۴۳۶۸۴۴

چکیده

هدف: شواهد نشان داده است که LAPTМ4B (Lysosome associated protein transmembrane 4B) در تعداد زیادی از سرطان‌ها دخالت دارد. هدف از مطالعه حاضر بررسی ارتباط پلی مورفیسم ژن LAPTМ4B و ریسک ابتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد کودکان در جنوب شرق ایران می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مورد-شاهدی، بر روی ۲۳۰ نفر شامل ۱۱۰ کودک مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد و ۱۲۰ کودک سالم انجام گردید. DNA با روش رسوب نمکی استخراج شد. ژنوتیپ LAPTМ4B با روش واکنش زنجیره پلی مرز (PCR) تعیین گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که پلی مورفیسم LAPTМ4B به طور معنی داری ریسک ابتلا به ALL را در مدل ژنتیکی هم بارز (OR=۱/۹۱، ۹۵٪ CI = ۱/۳-۰۸/۴۰، p=۰/۰۲۵)، بارز (OR=۲/۹۵، ۹۵٪ CI = ۱/۳-۱۴/۵۴، p=۰/۰۱۴) و آلی (OR=۱/۰۷۵، ۹۵٪ CI = ۱/۲-۱۰/۷۵، p=۰/۰۱۷) افزایش می‌دهد.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که پلی مورفیسم LAPTМ4B به طور معنی داری ریسک ابتلا به ALL را افزایش می‌دهد. به منظور تایید یافته‌های این تحقیق لازم است مطالعات بیش تری با تعداد نمونه بیش تر و در جمعیت‌های مختلف انجام شود.

واژه‌های کلیدی: LAPTМ4B، لنفوم، سرطان خون با پیش سلول لنفوبلاستیک، پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی، کودک.

مقدمه

لوسمی لنفوبلاستیک حاد (Acute Lymphoblastic Leukemia) شایع‌ترین لوسمی کودکان می‌باشد. ۲۵ تا ۳۰ درصد تمامی بدخیمی‌های کودکان را شامل می‌شود. اگر چه شمای کلینیکی، پاتولوژیکی و ایمونولوژیکی آن به خوبی مشخص شده است، اما در مورد منشاء ایجاد آن اطلاعات اندکی وجود دارد. علل اصلی ایجاد لوسمی ناشناخته است و به نظر می‌رسد عوامل ژنتیکی و محیطی در ایجاد آن دخیل باشند [۱].

لوسمی لنفوبلاستیک حاد هم در کودکان و هم در بزرگسالان بروز می‌کند ولی پیک شیوع آن در ۲ تا ۵ سالگی می‌باشد [۲]. میزان بقاء برای لوسمی لنفوبلاستیک حاد کودکان در ۴ دهه‌ی گذشته به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است [۲]. همه ساله در آمریکا ۱۴۳۸۲ مورد جدید سرطان در افراد زیر ۲۰ سال

تشخیص داده می‌شود. تقریباً ۲۱٪ (۲۹۷۰) از این موارد لوسمی لنفوبلاستیک حاد می‌باشد. میزان بروز سالانه در آمریکا برای افراد زیر ۲۰ سال، ۳۵ نفر در یک میلیون نفر جمعیت می‌باشد که در مردان میزان بروز بیش تر از زنان است. تفاوت قابل ملاحظه‌ای در وقوع بین کودکان سفید و سیاه وجود دارد به طوری که میزان بروز در کودکان سفید دو برابر بیش تر است. در بین ملل مختلف تفاوت قابل ملاحظه‌ای در بروز لوسمی لنفوبلاستیک حاد کودکان و بزرگسالان وجود دارد [۳].

پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) که در آن یک باز تغییر می‌کنند ممکن است در ساختار یا بیان پروتئین‌ها موثر باشند. بنابراین تعیین و مشخص نمودن تغییرات توزیع SNP در جمعیت‌های مختلف ممکن است استعداد ابتلا به بعضی بیماری‌ها را روشن نماید. پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) در

تعیین ژنوتیپ‌های LAPTМ4B

تعیین ژنوتیپ‌های LAPTМ4B با استفاده پرایمرهای اختصاصی که برای ژنوتیپ‌های مختلف طراحی شده بود و روش واکنش زنجیره پلیمرز (PCR) انجام شد [۲۳]. به طور خلاصه، پرایمرهای به کار رفته عبارت بودند از: 5-GAGTTACACGAACGGCCAGA-3 و 5-ATGTGACCCGAGTCCGTGA-3 هر یک از میکروتیوب‌های ۰/۲ میلی‌لیتری مخصوص PCR حاوی ۱ میکرولیتر DNA، ۱ میکرولیتر از هر یک از پرایمرها، ۱۰ میکرولیتر پرمیکس ۲ (Genet Bio, Korea) X و ۷ میکرولیتر آب دو بار تقطیر بودند.

شرایط PCR چنین بود: دناتوراسیون اولیه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه و سپس ۳۰ سیکل شامل دناتوراسیون در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، دمای اتصال پرایمر ۶۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، و دمای ساخت رشته مکمل ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و نهایتاً در این دما به مدت ۵ دقیقه ساخت رشته‌ها کامل گردید. محصول PCR جهت تعیین ژنوتیپ بر روی ژل آگاروز ۲/۵ درصد حاوی اتیدیوم بروماید الکتروفورز گردیده و زیر نور فرابنفش رویت شد. آلل LAPTМ4B*1 محصولی به اندازه ۱۶۲ جفت باز و آلل LAPTМ4B*2 محصولی با اندازه ۱۸۱ جفت باز تولید کردند (تصویر ۱).

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

نتایج حاصله وارد نرم‌افزار SPSS شد. برای مقایسه داده‌ها بین دو گروه بیمار و سالم از آزمون X² و رگرسیون لاجستیک استفاده شد. از لحاظ آماری سطح معنی‌دار شدن $P\text{-value} \leq 0/05$ در نظر گرفته شده است.

نتایج

توزیع فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم ژن LAPTМ4B در جدول ۱ نشان داده شده است. یافته‌های حاصل از بررسی فراوانی ژنوتیپ‌ها نشان داد که در مدل هم بارز ژنوتیپ ۱/۲ نسبت به ۱/۱ در بیماران به طور معنی‌داری ریسک ابتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد را افزایش می‌دهد (۱/۲) در مقایسه با ۱/۱، $p=0/025$ ، $OR=1/91$ ، $95\% CI=1/3-0.8/40$. در مدل بارز نیز ژنوتیپ ۲/۲+۱/۲ نسبت به ۱/۱ خطر بیماری را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد (۱/۲+۲/۲) در مقایسه با ۱/۱، $p=0/014$ ، $OR=2/95$ ، $95\% CI=1/3-14/54$. آلل ۲ نیز نسبت به آلل ۱ به عنوان عامل خطر در بیماری لوسمی لنفوبلاستیک حاد در جمعیت مورد مطالعه ما شناخته شد (۲) در مقایسه با ۱، $p=0/017$ ، $CI=1/2-10/75$ ، 95% ، $OR=1/74$ (جدول ۱).

تعدادی از ژن‌ها بر روی جمعیت ایرانی مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد بررسی شده‌اند [۴-۶].

پروتئین (LAPTМ4B) (Lysosome-associated protein transmembrane-4 B)

یک آنکوپروتئین است که به طور وسیعی در سرطان سلول‌های کبدی (hepatocellular carcinoma) شناسایی شده است [۸،۷]. ژن LAPTМ4B بر روی بازوی بلند کروموزوم ۸ (8q22) قرار داشته و دارای ۷ آگزون است که دو ایزو فورم پروتئینی LAPTМ4B-24 و LAPTМ4B-35 را کد می‌کند. LAPTМ4B یک پروتئین ترانس ممبران تترامر است که در اندوزوم و لیزوزوم قرار دارد [۹،۱۰]. بیان نامناسب LAPTМ4B موجب تغییر شکل و تومورزایی می‌گردد [۱۱].

LAPTМ4B با تنظیم در مسیر سیگنالی PI3K/AKT موجب تکثیر سلول‌های سرطانی می‌شود [۱۲]. مطالعات نشان داده است که LAPTМ4B-35 در تعدادی از سرطان‌های انسانی بیش از حد بیان می‌شود [۱۳-۲۴].

LAPTМ4B به صورت دو ژن آللی وجود دارد، LAPTМ4B*1 و LAPTМ4B*2

این آلل‌ها به جز یک قطعه ۱۹ جفت بازی در ناحیه غیر قابل ترجمه ۵' توالی یکسانی دارند (5' UTR) در آلل ۱* در اولین آگزون از توالی ۱۹ جفت بازی فقط یک نسخه وجود دارد در حالی که در آلل ۲* این توالی دو بار تکرار شده است. مطالعات متعددی در ارتباط با پلی‌مورفیسم LAPTМ4B و ریسک ابتلا به سرطان‌های مختلف انجام شده اما نتایج آن‌ها ضد و نقیض بودند [۱۳، ۲۳-۳۰]. تاکنون ارتباط بین پلی‌مورفیسم LAPTМ4B و ریسک ابتلا به بیماری لوسمی لنفوبلاستیک حاد کودکان گزارش نشده است، لذا هدف مطالعه حاضر بررسی پلی‌مورفیسم LAPTМ4B در کودکان مبتلا می‌باشد.

مواد و روش‌ها

بیماران

این مطالعه مورد-شاهدی بر روی ۱۱۰ کودک مبتلا به ALL (۶۵ پسر و ۴۵ دختر با میانگین سنی $6/02 \pm 3/89$) و ۱۲۰ کودک سالم (۵۷ پسر و ۶۳ دختر با میانگین سنی $5/64 \pm 2/09$) انجام شد. از لحاظ سن و جنس تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت (به ترتیب $p=0/357$ و $p=0/087$). تشخیص بیماری بر اساس یافته‌های آزمایشگاهی و پاتولوژیکی بوده است و افراد سالم از بین کودکانی که جهت چک‌آپ به بیمارستان علی ابن ابیطالب (ع) زاهدان مراجعه می‌کردند و هیچ سابقه بیماری سیستمیک نداشتند انتخاب شدند. این پژوهش در کمیته اخلاق پزشکی زاهدان تایید گردید (IR.ZAUMS.REC.1396.374). از والدین بیماران و افراد سالم رضایت‌نامه آگاهانه اخذ گردید.

مذکور تبعیت می‌کردند. (برای کنترل $x^2=1/77$, $p=0/184$ و برای بیمار $x^2=3/52$ و $p=0/060$).

تبادل هاردی-وینبرگ با استفاده از آزمون x^2 برای فراوانی ژنوتیپ‌ها در دو گروه شاهد و بیمار بررسی شد که نتایج از تعادل

جدول ۱. فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌های ژن LAPT4B در بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد و افراد سالم

P-value	OR (95%CI)	سالم (درصد) تعداد	بیمار (درصد) تعداد	ژنوتیپ LAPT4B	
				هم بارز	بارز
-	۱	۷۷ (۶۴/۲)	۵۲ (۴۷/۳)	1/1	هم بارز
۰/۰۲۵	۱/۹۱ (۱/۳-۰/۸/۴۰)	۴۱ (۳۴/۲)	۵۳ (۴۸/۲)	1/2	
۰/۱۲۹	۳/۷۰ (۰/۲۸-۶۰/۷۶)	۲ (۱/۶)	۵ (۴/۵)	2/2	
-	۱	۷۷ (۶۴/۲)	۵۲ (۴۷/۳)	1/1	بارز
۰/۰۱۴	۲ (۱/۳-۱۴/۵۱)	۴۳ (۳۵/۸)	۵۸ (۵۲/۷)	2/2+1/2	
-	۱	۱۱۸ (۹۸/۴)	۱۰۵ (۹۵/۵)	1/2+1/1	مغلوب
۰/۲۶۴	۲/۸۱ (۰/۲۱-۴۷/۳۹)	۲ (۱/۶)	۵ (۴/۵)	2/2	
-	۱	۱۹۵ (۸۱/۲)	۱۵۷ (۷۱/۴)	1	آلل
۰/۰۱۷	۱/۷۴ (۱/۲-۱۰/۷۵)	۴۵ (۱۸/۸)	۶۳ (۲۸/۶)	2	

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه ما به بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم ژن LAPT4B با خطر ابتلا به بیماری لوسمی لنفوبلاستیک حاد در کودکان زاهدان پرداختیم. نتایج نشان داد که در مدل هم بارز ژنوتیپ ۱/۲ نسبت به ۱/۱ به طور معنی داری ریسک ابتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد را افزایش می‌دهد. هم چنین در مدل بارز ژنوتیپ ۱/۲+۲/۲ نسبت به ۱/۱ ریسک بیماری را به طور معنی داری افزایش می‌دهد. آلل ۲ نسبت به آلل ۱ به عنوان عامل خطر در بیماری لوسمی لنفوبلاستیک حاد در جمعیت مورد مطالعه ما شناخته شد.

مطالعات قبلی ارتباط پلی مورفیسم LAPT4B و سرطان‌های کبد [۱۶]، مثانه [۲۷]، سرویکس [۳۱]، معده [۲۸]، پستان [۲۶، ۲۵]، کولون [۲۹]، اندومتر [۱۹] و تخمدان [۱۳] را نشان داده است. نتایج تعدادی از مطالعات نیز تفاوت معنی داری بین آلل‌های LAPT4B در سرطان حلق [۳۰]، ریه [۳۲]، پستان [۲۶]، رکتوم [۲۹]، ملانوم [۲۲] و پانکراس [۳۳] نشان نداده است. هاشمی و همکاران [۲۴] در یک مطالعه متاآنالیز دریافتند که پلی مورفیسم‌های LAPT4B ریسک ابتلا به سرطان را به طور معنی داری افزایش می‌دهد. مکانیسم مولکولی دقیقی که موجب ایجاد فنوتیپ‌های مختلف به وسیله LAPT4B می‌شود واضح نیست. هر دو انتهای C و N پروتئین LAPT4B دارای نواحی غنی از پرولین می‌باشند، که در انتهای C ناحیه اتصال Src-Homology2 (SH2) و در انتهای N ناحیه اتصال Src-Homology 3 (SH3) را به وجود می‌آورند. در انتهای C ناحیه عملکردی وجود دارد که متمرکزکننده لیزوزوم می‌باشد. انتهای N نیز دارای جایگاه‌هایی برای پروتئین‌های حاوی SH3 مثل فسفو اینوزیتید-۳-کیناز (PI3K)، پروتئین

فسفاتاز 2A و پروتئین کیناز (PKC) می‌باشد. انتهای C مسئول جایابی و تنظیم جایگاه و انتهای N مسئول عملکرد می‌باشد. افزایش بیان LAPT4B موجب ازدیاد فسفوریلاسیون AKT که مسیر سیگنالی اساسی در بقا و تکثیر سلول می‌باشد، می‌گردد. علاوه بر آن LAPT4B می‌تواند باعث کاهش بیان P16 و افزایش فسفوریلاسیون (Retinoblastoma protein) Rb گردد. به هر حال به نظر می‌رسد، اثر پلی مورفیسم ژنی LAPT4B در استعداد ابتلا به سرطان ممکن است نتیجه تغییر در ناحیه انتهای N و یا تغییر در میزان بیان آن توسط ژنوتیپ‌های مختلف باشد [۳۴]. آلل ۱ در LAPT4B با آلل ۲ در آن متفاوت است. آلل ۱ حاوی فقط یک توالی ۱۹ جفت بازی در ناحیه 5' UTR می‌باشد در حالی که آلل ۲ دو نسخه از آن دارد. این امر باعث تغییر در انتهای N پروتئین می‌گردد. Li و همکاران نشان دادند که آلل ۲ در LAPT4B با بیان بیش تر ژن همراه است [۲۶]. Xia و همکاران [۳۴] در یک مطالعه متاآنالیز دریافتند که پلی مورفیسم‌های ژن LAPT4B باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان در جمعیت چینی Han می‌گردد. دلایل واقعی تناقض در یافته‌های محققین در مطالعاتشان معلوم نیست، اما عواملی مثل نژاد، ژنتیک و محیطی ممکن است به طرق مختلف باعث افزایش یا کاهش خطر ابتلا به سرطان در یک منطقه جغرافیایی گردد. به منظور تایید و یا رد نتایج حاصل از مطالعه ما تحقیقات بیشتری بر روی جمعیت‌های متفاوت و با تعداد بیشتر نیاز می‌باشد.

[16] Yang H, Xiong F, Qi R, Liu Z, Lin M, Rui J, et al. LAPTM4B-35 is a novel prognostic factor of hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2010; 101: 363-369.

[17] Zhang G, Liang Y, Huang Y, Chen Y, Zhou R. Elevated lysosome-associated protein transmembrane-4beta-35 is an independent prognostic marker in pancreatic carcinoma. *J Int Med Res* 2012; 40: 1275-1283.

[18] Zhou L, He XD, Cui QC, Zhou WX, Qu Q, Zhou RL, et al. Expression of LAPTM4B-35: a novel marker of progression, invasiveness and poor prognosis of extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Lett* 2008; 264: 209-217.

[19] Meng F, Li H, Zhou R, Luo C, Hu Y, Lou G. LAPTM4B gene polymorphism and endometrial carcinoma risk and prognosis. *Biomarkers* 2013; 18: 136-143.

[20] Yang Y, Yang H, McNutt MA, Xiong F, Nie X, Li L, et al. LAPTM4B overexpression is an independent prognostic marker in ovarian carcinoma. *Oncol Rep* 2008; 20: 1077-1083.

[21] Xiao M, Jia S, Wang H, Wang J, Huang Y, Li Z. Overexpression of LAPTM4B: an independent prognostic marker in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 661-667.

[22] Zhang M, Zhou R, Xu J, Zhang Q. Relationship Between LAPTM4B Gene Polymorphism and Susceptibility of Malignant Melanoma in Chinese Patients. *Transl Oncol* 2014; 7: 638-643.

[23] Hashemi M, Rezaei M, Narouie B, Simforoosh N, Basiri A, Ziaee SA, et al. Association between LAPTM4B gene polymorphism and prostate cancer susceptibility in an Iranian population. *Mol Cell Oncol* 2016; 3: e1169342.

[24] Hashemi M, Bahari G, Tabasi F, Markowski J, Malecki A, Ghavami S, et al. LAPTM4B gene polymorphism augments the risk of cancer: Evidence from an updated meta-analysis. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 6396-6400.

[25] Fan M, Liu Y, Zhou R, Zhang Q. Association of LAPTM4B gene polymorphism with breast cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol* 2012; 36: 364-368.

[26] Li X, Kong X, Chen X, Zhang N, Jiang L, Ma T, et al. LAPTM4B allele *2 is associated with breast cancer susceptibility and prognosis. *PLoS One* 2012; 7: e44916.

[27] Yang H, Zhai G, Ji X, Xiong F, Su J, McNutt MA. Correlation of LAPTM4B polymorphisms with gallbladder carcinoma susceptibility in Chinese patients. *Med Oncol* 2012; 29: 2809-2813.

[28] Liu Y, Zhang QY, Qian N, Zhou RL. Relationship between LAPTM4B gene polymorphism and susceptibility of gastric cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 311-316.

[29] Cheng XJ, Xu W, Zhang QY, Zhou RL. Relationship between LAPTM4B gene polymorphism and susceptibility of colorectal and esophageal cancers. *Ann Oncol* 2008; 19: 527-532.

[30] Wang B, Xu J, Zhou R, Zhang Q. Association of LAPTM4B gene polymorphism with nasopharyngeal carcinoma susceptibility in a Chinese population. *Med Oncol* 2013; 30: 470.

[31] Meng F, Song H, Luo C, Yin M, Xu Y, Liu H, et al. Correlation of LAPTM4B polymorphisms with cervical carcinoma. *Cancer* 2011; 117: 2652-2658.

[32] Li C, Zhou Q, Wang Y, Chen X, Yang X, Zhu D. [Relationship between LAPTM4B gene polymorphism and susceptibility of lung cancer]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2006; 9: 109-112.

[33] Wang B, Wang S, Liang G, Xu J, Zhou R, Zhang Q. Association of lysosomal protein transmembrane 4 beta gene polymorphism with pancreatic carcinoma susceptibility in the Chinese population. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317705518.

[34] Xia LZ, Yin ZH, Ren YW, Shen L, Wu W, Li XL, et al. The relationship between LAPTM4B polymorphisms and cancer risk in Chinese Han population: a meta-analysis. *Springerplus* 2015; 4: 179.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی (۸۷۳۵) می باشد که با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی زاهدان انجام گرفته است.

منابع

[1] Kamel AM, Moussa HS, Ebid GT, Bu RR, Bhatia KG. Synergistic effect of methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and A1298C polymorphism as risk modifiers of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Egypt Natl Canc Inst* 2007; 19: 96-105.

[2] Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013; 381: 1943-1955.

[3] Robison LL. Late effects of acute lymphoblastic leukemia therapy in patients diagnosed at 0-20 years of age. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 238-242.

[4] Bahari G, Hashemi M, Naderi M, Taheri M. IKZF1 gene polymorphisms increased the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in an Iranian population. *Tumour Biol* 2016; 37: 9579-9586.

[5] Azimi F, Mortazavi Y, Alavi S, Khalili M, Ramazani A. Frequency of ITPA gene polymorphisms in Iranian patients with acute lymphoblastic leukemia and prediction of its myelosuppressive effects. *Leuk Res* 2015; 39: 1048-1054.

[6] Namazi S, Zareifar S, Monabati A, Ansari S, Karimzadeh I. Evaluating the effect of 3 glucocorticoid receptor gene polymorphisms on risk of relapse in 100 Iranian children with acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. *Clin Ther* 2011; 33: 280-290.

[7] Liu J, Zhou R, Zhang N, Rui J, Jin C. Biological function of a novel gene overexpressed in human hepatocellular carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2000; 113: 881-885.

[8] Shao GZ, Zhou RL, Zhang QY, Zhang Y, Liu JJ, Rui JA, et al. Molecular cloning and characterization of LAPTM4B, a novel gene upregulated in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2003; 22: 5060-5069.

[9] Vargarajauregui S, Martina JA, Puertollano R. LAPTM4s regulate lysosomal function and interact with mucoilin 1: new clues for understanding mucopolidiosis type IV. *J Cell Sci* 2011; 124: 459-468.

[10] Liu XR, Zhou RL, Zhang QY, Zhang Y, Jin YY, Lin M, et al. Structure analysis and expressions of a novel tetra-transmembrane protein, lysosoma-associated protein transmembrane 4 beta associated with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1555-1559.

[11] Li L, Shan Y, Yang H, Zhang S, Lin M, Zhu P, et al. Upregulation of LAPTM4B-35 promotes malignant transformation and tumorigenesis in L02 human liver cell line. *Anat Rec (Hoboken)* 2011; 294: 1135-1142.

[12] Li L, Wei XH, Pan YP, Li HC, Yang H, He QH, et al. LAPTM4B: a novel cancer-associated gene motivates multidrug resistance through efflux and activating PI3K/AKT signaling. *Oncogene* 2010; 29: 5785-5795.

[13] Xu Y, Liu Y, Zhou R, Meng F, Gao Y, Yang S, et al. LAPTM4B polymorphisms is associated with ovarian cancer susceptibility and its prognosis. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 413-419.

[14] Kang Y, Yin M, Jiang W, Zhang H, Xia B, Xue Y, et al. Overexpression of LAPTM4B-35 is associated with poor prognosis in colorectal carcinoma. *Am J Surg* 2012; 204: 677-683.

[15] Kasper G, Vogel A, Klamann I, Grone J, Petersen I, Weber B, et al. The human LAPTM4b transcript is upregulated in various types of solid tumours and seems to play a dual functional role during tumour progression. *Cancer Lett* 2005; 224: 93-103.

Association between LPTM4B gene polymorphism and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia

Gholamreza Bahari (Ph.D)^{*1}, Mohammad Hashemi (Ph.D)^{2,3}, Mohsen Taheri (Ph.D)^{3,4}, Majeed Naderi (M.D)³

1 - Children and Adolescent Health Research Center, Zahedan University of Medical Sciences, Iran

2 - Clinical Biochemistry Department, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Iran

3- Genetics of Non-Communicable Disease Research Center, Zahedan University of Medical Sciences, Iran

4- Genetic Department, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Iran

* Corresponding author. +98 5433436844 r_b_1333@yahoo.com

Received:31 Jan 2019 ; Accepted:25 May 2019

Introduction: Evidence suggests that Lysosome associated protein transmembrane 4B (LPTM4B) contributes to the risk of numerous cancers. The present study aimed to find out the impact of LPTM4B polymorphism on the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the southeastern Iranian population.

Materials and Methods: A total of 230 subjects including 110 children diagnosed with ALL and 120 healthy children enrolled in this case-control study. Genomic DNA was extracted from the whole blood by salting out method. Genotyping of LPTM4B polymorphism was performed by polymerase chain reaction (PCR).

Results: The results showed that LPTM4B polymorphism significantly increased the risk of ALL in codominant (OR=1.91, 95% CI =1.08-3.40, p=0.025, 1/2 vs 1/1), dominant (OR=2, 95%CI=1.14-3.54, p=0.014 1/2+2/2 vs 1/1), and allele (OR = 1.74, 95% CI = 1.10–2.75, p = 0.017, 2 vs 1) genetic models

Conclusion: Conclusively, our findings showed that LPTM4B polymorphism is the risk factor of childhood ALL in our population. Further studies with larger sample sizes and different ethnicities are needed to confirm our findings.

Keywords: Human LPTM4B, Single Nucleotide Polymorphism, Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Child.